

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рез. №	20100432
Разрешение №	B6/M4/M4-99306
	13-01-2020
Датум на издаване	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монлукер 4 mg таблетки за дъвчене
Monlucare 4 mg chewable tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), еквивалентен на 4 mg монтелукаст (*montelukast*).

Помощни вещества с известно действие: Всяка таблетка съдържа 4,8 mg аспартам (E951) и 0,45 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене.

Розови, овални, двойноизпъкнали таблетки, маркирани с «M4» от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монлукер е показан за лечение на астма като допълнителна терапия при тези пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека до умерено тежка персистираща астма, които не се повлияват адекватно от инхалационни кортикостероиди и при които β -агонисти с кратко действие не осигуряват достатъчен контрол на астмата.

Монлукер може да бъде също алтернативна възможност към инхалационните кортикостероиди в ниски дози при пациенти с персистираща астма, които не са имали наскоро сериозен астматичен пристъп, който да изисква употребата на перорален кортикостероид и при такива, които не показват подобрение при употребата на инхалационни кортикостероиди (вижте точка 4.2).

Монлукер е предназначен също така и за профилактика на астма при деца от 2 до 5 години, при които преобладаващ е бронхоспазм, в резултат на физическо натоварване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение:

Перорално приложение.

Този лекарствен продукт трябва да се дава на дете само под контрол на по-възрастен. За деца, които не могат да приемат дъвчащи таблетки, има сашета с гранули (вижте КХП на монтелукаст натрий гранули). Дозата при педиатрични пациенти на възраст между 2 – 5 години е една таблетка за дъвчене от 4 mg, приемана вечер. Таблетките трябва да се дъвчат. Ако се приема в зависимост от храненето, Монлукер трябва да бъде приеман 1 или 2 часа след хранене. Не е необходимо адаптиране на дозата в тази възрастова група.

Монлукер не се препоръчва при деца под 2 години поради липса на данни за безопасност и ефикасност.

Общи препоръки:



Терапевтичният ефект на Монлукер по отношение на контрола на астмата настъпва за един ден. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължават приема на Монлукер и когато астмата им е под контрол, и особено по време на периодите на влошаване на астмата.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност или с леко до средно тежко чернодробно увреждане. Няма налични данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката еднаква за момичета и момчета.

Монлукер като възможност за алтернативно лечение на инхалационни кортикостероиди в ниски дози при лека персистираща астма

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти със умерено тежка персистираща астма. Приемането на монтелукаст като алтернативно лечение на инхалационни кортикостероиди в ниски дози при деца с лека персистираща астма трябва да бъде от пациенти, които не са имали наскоро тежък астматичен пристъп, който изисква прием на перорален кортикостероид и при които не е възможно да бъдат прилагани инхалационни кортикостероиди (вижте точка 4.1). Лека персистираща астма се определя, когато астматичните симптоми се проявяват по-често от веднъж седмично, но по-рядко от веднъж на ден, нощни симптоми по-често от два пъти месечно, но по-рядко от веднъж седмично и нормална функция на белите дробове между епизодите. Ако не се постигне задоволителен контрол на астмата при повторна проява (обикновено след един месец), трябва да се прецени необходимостта от допълнително или различно противовъзпалително лечение, основано на системата „стъпка по стъпка“. Пациентите трябва периодично да бъдат оценявани за контрола на тяхната астма.

Монлукер като профилактика на астма при пациенти на възраст между 2 и 5 години, при които преобладава бронхоспазъм, вследствие на физическо натоварване

Бронхоспазъм, като следствие от физическо натоварване може да бъде преобладаващ признак на персистираща астма при пациенти на възраст между 2 и 5 години, който изисква лечение с инхалационни кортикостероиди. Състоянието на пациентите трябва да бъде оценявано 2-4 седмици след започване на лечението с монтелукаст. Ако не е постигнат задоволителен терапевтичен отговор, трябва да се назначи друго лечение.

Лечение с Монлукер във връзка с друго лечение на астма

Когато Монлукер се използва като допълнителна терапия към инхалационните кортикостероиди, Монлукер не трябва внезапно да се замества с инхалационни кортикостероиди (виж точка 4.4).

Други налични концентрации / лекарствени форми:

Монлукер 5 mg таблетки за дъвчене при педиатрични пациенти на възраст между 6 и 14 години. Монлукер 10 mg филмирани таблетки, предназначени за възрастни и пациенти над 15 години.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към монтелукаст или към някое от помощните вещества изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат съветвани да не приемат пероралния монтелукаст за лечение на остри пристъпи на астма и да пазят наличните обичайни лекарствени продукти за спешна помощ при такива случаи ако се наложи. При настъпване на остър пристъп трябва да се приложи инхалационен β -агонист с бързо действие. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет, при първа възможност ако имат нужда от повече от обикновено прилаганите инхалации с β -агонисти с бързо действие.

Монтелукаст не трябва да бъде заменян внезапно с инхалационни или перорални кортикостероиди



Няма данни, които да показват, че дозата на пероралните кортикостеронди може да бъде намалена, когато се приемат едновременно с монтелукаст.

В редки случаи, пациентите на терапия с противоастматични средства, включително монтелукаст могат да развият системна еозинофилия, понякога може да развият и клинични признаци на васкулит с последващ Chung-Strauss синдром-състояние, което често изисква терапия със системни кортикостероиди. Обикновено тези случаи, но не винаги, са свързани със понижаване на дозата или спиране на лечението с перорални кортикостероиди. Възможността левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с поява на синдрома на Chung-Strauss не може нито да се изключи, нито да се потвърди.

Лекарите трябва да бъдат внимателни за развитието на еозинофилия, васкулитен обрив, влошени белодробни симптоми, сърдечни усложнения и/или невропатия при техните пациенти. Пациентите, които развият тези симптоми трябва да се наблюдават и да се преосмисли режима на лечението им.

Съобщават се невро-психични събития при възрастни, юноши и деца, приемащи монтелукаст (вж. точка 4.8). Пациентите и лекарите трябва да бъдат предупредени за невро-психични събития. Пациентите и/или лицата, полагащи грижи, трябва да бъдат инструктирани да уведомят лекаря си, ако настъпят такива промени. Лекуващите лекари трябва внимателно да преценят съотношението полза/риск от продължителното лечение с Монлукер, ако възникнат такива събития.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа аспартам (E951), източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка за дъвчене, практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Монтелукаст може да се прилага с други терапии, рутинно използвани при профилактика и лечение на астма. В проучванията за лекарствени взаимодействия препоръчителната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, орални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) при монтелукаст се намалява приблизително с 40% при пациенти с едновременно прием на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира чрез CYP 3A4, 2C8 и 2C9 се изисква повишено внимание, най-вече при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9 такива като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

Ин витро изследванията показват, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Обаче, данните за клиничните взаимодействия лекарство-лекарство, включващи монтелукаст и розиглитазон (представителна извадка лекарствен субстрат основно метаболизиран чрез CYP 2C8) показват, че монтелукаст не потиска CYP 2C8 *in vivo*. Затова не се очаква монтелукаст подчертано да повлияе на метаболизма на лекарствени продукти, които се метаболизират чрез този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

Проучванията ин витро показват, че монтелукаст е субстрат на CYP 2C8 и в по-малка степен на 2C9 и 3A4. В клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на двата CYP 2C8 и 2C9), гемфиброзил повишава 4,4 пъти системната експозиция на монтелукаст. Обикновено не се изисква адаптиране на дозата на монтелукаст след едновременно прием с гемфиброзил или друг силен инхибитор на CYP 2C8, но лекарят трябва да бъде наясно за вероятността за зачестяване на нежеланите реакции.



Въз основа на данните, получени от ин витро проучвания, не се очакват значими лекарствени взаимодействия с по-слаби инхибитори на CYP 2C8 (например триметоприм). Едновременният прием на монтелукаст с итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, води до незначително повишаване на системна експозиция на монтелукаст.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Проучванията при животни не показват увреждащи ефекти по отношение на ефектите върху бременността или ембрионалното/феталното развитие.

Ограничените данни от приложение при бременни не показват причинно-следствена връзка между Монлукер и малформациите (например дефекти на крайниците), които са съобщавани в световен мащаб след пускане на лекарствения продукт на пазара.

Монлукер може да се употребява по време на бременност само когато ползата за майката, превишава потенциалния риск за плода.

Употреба по време на кърмене

Проучванията при плъхове показват, че монтелукаст се излъчва в кърмата (Виж точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в майчината кърма.

Монлукер може да се употребява по време на кърмене само когато е изключително необходимо.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху способността за шофиране и работа с машини. Не се очаква монтелукаст да повлиява върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това в редки случаи при някои пациенти е наблюдавано сънливост и замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван при клинични проучвания за персистираща астма, както следва:

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни пациенти на възраст на и над 15 години
- 5 mg филмирани таблетки при приблизително 1750 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години
- 4 mg таблетки за дъвчене при 851 педиатрични пациенти на възраст между 2 и 5 години

Монтелукаст е оценяван при клинични проучвания за интермитентна астма, както следва:

- 4 mg гранули или таблетки за дъвчене при 1038 педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години.

Следните нежелани лекарствени реакции свързани с лекарствения продукт при клиничните проучвания са съобщавани като чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$) при пациенти, лекувани с монтелукаст и са по-чести от случаите на пациентите, приемали плацебо:

Класифициране по органи и системи	Възрастни пациенти на 15 и повече години (две 12-седмични проучвания; n=795)	Педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години (едно 8-седмично проучване n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)	Педиатрични пациенти от 2 до 5 години (едно 12-седмично проучване; n=461) (едно 48 седмично проучване; n=278)
Нарушения на нервната	главоболие	главоболие	



система			
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка		Коремна болка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			жажда

При продължително лечение при определен брой клинични проучвания при пациенти от 2 годишна възраст до възрастни и по-продължителни проучвания от 12 месеца за педиатрични пациенти от 6 до 14 години, профилът на безопасност остава непроменен.

Най-общо, 502 педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст са лекувани с монтелукаст поне 3 месеца, 338 за 6 месеца или по-дълго и 534 пациента за 12 месеца или по-дълго. При продължителното лечение, профила на безопасност не се променя при тези пациенти.

Пост-маркетингов опит

Нежеланите лекарствени реакции, докладвани през постмаркетинговия период са изброени чрез системо-органен клас и определени термини за нежелани реакции, дадени в таблицата по-долу. Категориите са въз основа на съответните клинични проучвания.

Системо-органен клас	Термин за нежелана реакция	Категория честота*
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища [†]	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Повишена склонност към кървене	редки
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия	нечести
	Еозинофилна инфилтрация на черния дроб	Много редки
	Нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, сомнабулизъм, раздразнителност, безпокойство, тревожност, възбуда, включително агресивно поведение или враждебност, депресия	нечести
	тремор	редки
Психични нарушения	Халюцинации, дезориентация, мисли и опити за самоубийство (склонност към самоубийство), заекване	Много редки
Нарушения на нервната система	Замаяност, сънливост, парестезия/хипоестезия, гърчове	нечести
Сърдечни нарушения	палпитации	редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епитаксис	нечести
	Синдрома на Чърг-Израйс (CSS) е докладван по време на лечение с монтелукаст при пациенти с астма (Вижте точка 4.4)	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	диария [‡] , гадене [‡] , повръщане [‡]	чести
	Сухота в устата, диспепсия	нечести



Хепатобилиарни нарушения	Повишени нива на серумните трансаминази (АЛТ, АСТ)	чести
	хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен или наранявания от смесен характер на черния дроб).	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив [†]	чести
	Кръвонасядане, уртикария, пруритус	нечести
	ангиоедем	редки
	Еритема нодозум, еритема мултиформе	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, миалгия, включително мускулни крампи	нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия [‡]	чести
	Астения/умора, неразположение, оток	нечести

*Категория на честотата: Определена за всеки термин за нежелана реакция според честотата в базата данни, съобщена по време на клинични изпитвания: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$);

[†] Тази нежелана реакция, съобщена като много честа при пациенти, получаващи монтелукаст, е съобщена също като много честа при пациенти, които са получавали плацебо по време на клинични изпитвания.

[‡] Тази нежелана реакция, съобщена като честа при пациенти, получаващи монтелукаст, е съобщена също като честа при пациенти, които са получавали плацебо при клинични проучвания.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма специална информация за лечение на предозиране с монтелукаст. При продължителните проучвания при астма, монтелукаст е прилаган в дози до 200 mg/дневно при възрастни пациенти за 22 седмици и при краткотрайни проучвания до 900 mg/дневно при пациенти за приблизително една седмица без клинична значимост на нежеланите реакции.

Има съобщения за остро предозиране след пускане на лекарствения продукт на пазара и при клиничните проучвания с монтелукаст. Това включва съобщения при възрастни и деца за дози от 1000 mg (приблизително 61 mg/kg при 42 месечно дете). Наблюдаваните клинични и лабораторните находки съответстват на профила на безопасност при възрастни и педиатрични пациенти. Не е имало нежелани ефекти при болшинството от пациенти при които е съобщено за предозиране. Най-често възникналите нежелани съобщения са съответствали на профила на безопасност на монтелукаст и включват коремна болка, сънливост, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна свръхреактивност.

Не е известно дали монтелукаст може да се отстрани чрез перитонеална- или хемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противоастматични средства за системно левкотриенов рецепторен антагонист. АТС код: R03DC03.

Цистеинил левкотриените (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) са мощни противовъзпалителни еикозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили.

Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистеинил левкотриеновите рецептори ($CysLT$), които се намират във въздухоносните пътища на човека и включват редица реакции на въздухоносните пътища, включително бронхоспазм, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинфилно въвличане.

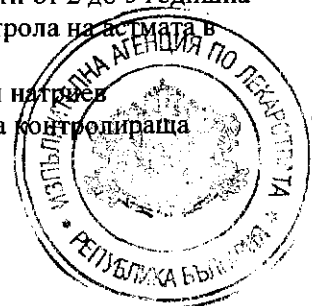
Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с рецептора $CysLT_1$.

При проведените клинични проучвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията предизвикана от инхалиран LTD_4 в дози по ниски от 5 mg. Бронходилатацията е отчетена в рамките на два часа след перорално приложение. Бронходилатацията причинен от β -агонисти е била адитивна на тази причинена от монтелукаст. Лечението с монтелукаст потиска двете ранната- и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължащи се на антигенно активиране. Монтелукаст, сравнен с плацебо, понижава периферните кръвни еозинофили при възрастни и при педиатрични пациенти. В отделно проучване, лечението с монтелукаст значително намалява еозинофилите във въздухоносните пътища (измерени в храчка). При възрастни и педиатрични пациенти от 2 до 14 годишна възраст, монтелукаст, сравнен с плацебо намалява еозинофилите в периферната кръв, докато подобрява клиничния контрол на астмата.

В проучванията при възрастни, монтелукаст 10 mg еднократно дневно, сравнен с плацебо, е показал значително подобряване на сутрешния форсиран експираторен обем ФЕО₁ (10,4% към 2,7% промяна от изходната стойност), сутрешната честота на върховия експираторен обем (24,54 L/min към 3,3L/min промяна от изходната стойност) и значителен спад в употребата на β -агонисти (-26,1% към -4,6% промяна от изходната стойност). Значително подобрява споделените от пациента дневни симптоми и нощни събуждания в сравнение с плацебо.

Проучвания при възрастни показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна от изходната стойност за инхалиран беклометазон плюс монтелукаст, в сравнение с беклометазон, съответно за ФЕО₁: 5,43% към 1,04%; приети β -агонисти: -8,70% към 2,64%). Сравнен с инхалационен беклометазон (200 μ g два пъти дневно с небулизатор), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че при проучване над 12 седмици, беклометазон осигурява по-голям терапевтичен ефект (% промяна от изходната стойност при монтелукаст в сравнение с беклометазон, съответно за ФЕО₁: 7,49% към 13,3%; приети β -агонисти: -28,28% към -43,89%). Все пак, в сравнение с беклометазон, голям процент от пациентите, лекувани с монтелукаст достигат подобен клиничен отговор (напр. 50% от пациентите, лекувани с беклометазон достигат подобрене на ФЕО₁ при приблизително 11% или повече над изходна терапия докато приблизително 42% от пациентите, лекувани с монтелукаст достигат същия отговор).

При 12-седмично, плацебо-контролирано поручване при педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст, монтелукаст 4 mg еднократно дневно подобрява параметрите на контрола на астмата в сравнение с плацебо, независимо от едновременно контролираща терапия (инхалаторни/небулиризи кортикостероиди или инхалационен небулиризиран натриев кромогликат). Шестдесет процента от пациентите не са били на никаква друга контролираща



терапия. Монтелукаст подобрява симптомите през деня (включително кашлица, задух, затруднено дишане и ограничаване на активността) и симптомите през нощта в сравнение с плацебо. Монтелукаст също така намалява употребата „при нужда“ на β -агонисти и кортикостероидните препарати за криза при влошаване на астмата, в сравнение с плацебо. При пациентите, приемащи монтелукаст дните със симптоми на астма са по-малко в сравнение с приемащите плацебо. Терапевтичен ефект е постигнат още след първата доза.

В 12-месечно, плацебо-контролирано проучване при деца на възраст от 2 до 5 години с лека астма и епизодични обостряния, монтелукаст 4 mg веднъж дневно значително ($p < 0,001$) намалява годишната честота на епизодите на обостряне на астма (ЕО) в сравнение с плацебо (1,60 ЕО към 2,34 ЕО, съответно) [ЕО дефинирана като > 3 последователни дни със симптоми през деня, изискващи употреба на β -агонист или кортикостероиди (перорални или инхалаторни) или хоспитализация поради астма]. Процентното намаление в годишната ЕО честота е 31,9% с 95% CI на 16,9; 44,1.

В 8-седмично проучване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години монтелукаст 5 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, значително подобрява дихателната функция 8,71% срещу 4,16% промяна от изходното ниво; сутрешна честота на върховия експираторен обем (27,9 L/min срещу 17,8 L/min промяна от изходното ниво) намалява необходимостта от употребата β -агонист (- 11,7% срещу +8,2% промяна от изходното ниво).

При 12-месечно проучване, сравняващо ефективността на монтелукаст и инхалаторния флутиказон за контролиране на астмата при деца на възраст 6 до 14 години с лека персистираща астма, монтелукаст показва не по-лош ефект от флутиказон при повишаване процента на свободни от криза на астма дни (СКАД). През 12-месечния период на лечение, средният процент на СКАД се е повишил от 61,6 на 84,0 в групата на монтелукаст и от 69,9 на 86,7 в групата на флутиказон. Междугруповата разлика в средното повишение на процента СКАД при астма е -2,8 с 95% CI от -4,7, -0,9. Като монтелукаст така и флутиказон също подобряват контрола при астма на вторични променливи, оценени през 12-месечния лечебен период.

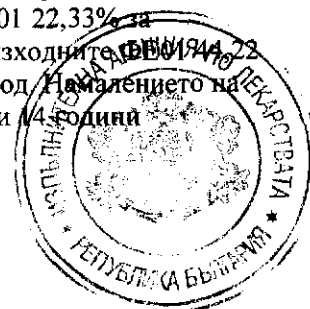
FE01 се е повишил от 1,83 L на 2,09 L в групата на монтелукаст и от 1,85 L на 2,14 L в групата на флутиказон. Междугруповата разлика при повишение на процента предвидена стойност на FE01 е 0,02 L с 95% CI 0,06; 0,02. Средното повишение в % от изходните нива на предвидената стойност на FE01 е 0,6% при групата монтелукаст и 2,7% - при флутиказон групата. Разликата в стойностите означава, че промяната в средното повишение от изходните стойности на предвиденото е значителна FE01 е -2,2% с 95% CI от -3,6; 0,7.

Процентът на дните с употреба на β -агонисти намалява от 38,0 до 15,4 в групата на монтелукаст и от 38,5 до 12,8 при флутиказон. Междугруповата разлика за дните с употреба на β -агонисти е 2,7 заедно с 95% CI от 0,9, 4,5.

Процентът на пациенти с пристъпи на астма (като астматичен пристъп се определя като периодът на влошаване на астмата, изискващо лечение с перорални кортикостероиди, непланирана визита в кабинета на лекаря или спешно отделение или хоспитализация) е 32,2 в групата на монтелукаст и 25,6 в групата на флутиказон; при отношение (95% CI) равно на 1,38 (1,04, 1,84).

Процентът пациенти, приемащи системни (главно перорални) кортикостероиди през периода на проучването е 17,8% в групата на монтелукаст и 10,5% в групата на флутиказон. Междугруповата разлика е 7,3% при 95% CI от 2,9; 11,7.

Значително намаление на предизвиканата от физическа активност бронхоконстрикция (ПФАБ) се демонстрира в 12-седмично проучване при възрастни (максимален спад FE01 22,33% за монтелукаст срещу 32,40% за плацебо; период за възстановяване до 5% от изходните FE01 44,22 мин срещу 60,64 мин). Този ефект е постигнат през целия 12-седмичен период. Намалението на ПФАБ се демонстрира също и в краткосрочно проучване при деца между 6 и 14 години.



(максималния спад на ФЕ01 18,27% срещу 26,11%; време за възстановяване 5% от изходните ФЕ01 17,76 мин и 27,98 мин). Ефектът в двете проучвания е демонстриран на веднъж дневно дозов интервал.

При пациенти с чувствителна към аспирин астма, приемащи като придружаващо лечение инхалаторни или перорални кортикостероиди лечението с монтелукаст, в сравнение с плацебо, резултира в значително подобрене на контрола върху астмата (FEV_i 8,55% към -1,74% промяна от изходните нива и намаляване в общата употреба на β -агонисти -27,78% срещу 2,09% промяна от изходните нива).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) за филмираните таблетки от 10 mg се достига 3 часа (T_{max}) след приложение на гладно при възрастни. Средната перорална бионаличност е 64%. Оралната бионаличност и C_{max} не се повлияват от стандартното хранене. Безопасността и ефикасността бяха демонстрирани в клинични проучвания където филмираните таблетки от 10 mg бяха приемани независимо от времето за хранене.

С таблетките за дъвчене от 5 mg C_{max} се достига два часа след приложението при възрастни на гладно. Средната орална бионаличност е 73% и се намалява до 63% от стандартното хранене.

След приложението на таблетките за дъвчене от 4 mg при педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст на гладно, C_{max} се достига 2 часа след приложението. Средната C_{max} е 66% по-висока докато средната C_{max} е по-ниска отколкото при възрастни пациенти, получаващи таблетките от 10 mg.

Разпределение:

Монтелукаст се свързва повече от 99% с плазмените протеини. Равновесната концентрация на обема на разпределение на монтелукаст достига средно 8-11 литра. Проучванията при плъхове с радиомаркиран монтелукаст, показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркиран материал на 24 часа след дозата са минимални във всички други тъкани.

Биотрансформация:

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. При проучванията в терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст не са измерими в равновесно състояние при възрастни и деца.

In vitro изследванията при които са използвани човешки чернодробни микрозоми, показват, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4,2A6 и 2C9. Базирайки се на повтарящи *in vitro* резултати в човешки чернодробни микрозоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохроми P450 3A4,2C9,1A2,2A6,2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите към терапевтичния ефект на монтелукаст е минимален.

Елиминиране

Плазменият клирънс на монтелукаст при здрави доброволци е приблизително 45 ml/min След една перорална доза на радиомаркиран монтелукаст 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси от 5 дни и <0.2% е открита в урината. Това, свързано с определената перорална бионаличност на монтелукаст показва, че монтелукаст и неговите метаболити се екскретират почти изключително чрез жлъчката.

Характерни особености при пациенти:



Не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти в напреднала възраст, или при такива с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Проучвания при пациенти с бъбречна недостатъчност не са провеждани. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират преди всичко чрез жлъчката, не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност.

При високи дози монтелукаст (20- и 60-кратно превишаващи препоръчителната доза при възрастни) е наблюдавано намаляване на плазмената концентрация на теофиллин. Този ефект не е наблюдаван при приложение на препоръчителната доза от 10 mg еднократно дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучванията при животни за токсичност са били наблюдавани минимални биохимични промени в серумните нива на ALT, глюкоза, фосфора и триглицеридите, които обаче са били преходни. Проявите на токсичност при животните са били увеличаване на саливацията, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Тези симптоми са наблюдавани при дози 17 пъти по-високи от клиничните. При маймуни, нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (>232-кратно по-голяма доза от клиничната). При проучванията при животни монтелукаст не е оказал ефект върху фертилитета или репродуктивните възможности при доза надхвърляща клиничната с повече от 24 пъти. В проучване с плъхове за фертилитета е било наблюдавано леко намаляване на теглото при доза 200 mg/kg/дневно (>69-кратно клиничната доза). В проучване със зайци е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответните контролни животни при приложение на доза >24-кратно превишаваща клиничната доза. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животни.

Смърт не настъпва при еднократен перорален прием на монтелукаст натрий в дози до 5000 mg/kg при мишки и плъхове (15 000 mg/m и 30 000 mg/m при мишки и плъхове респективно) максимално изпитвана доза. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчителната доза при възрастен човек (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Монтелукаст не е фототоксичен при мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200-кратно превишаване над клиничната доза).

Монтелукаст не е бил мутагенен в *in vitro* и *in vivo* тестванията, нито туморогенен при гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Манитол (E421)
Кросповидон (тип В)
Железен оксид червен (E172)
Хидроксипропилцелулоза
Динатриев едетат
Вкус на череша
Аспартам (E951)
Талк
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Найлон/PVC-Алуминиеви блистери:

Блистери (без означени дни от седмицата): 10,20,30,50,60,90, 100 и 250 таблетки.

Блистери (без означени дни от седмицата): 7, 14, 28, 56, 98, 126 и 154 таблетки.

HDPE контейнери (с полипропиленова капачка и сушител):

10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 и 250 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне <и работа>

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2 – 18

61118 Bad Vilbel

Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20100432

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

07.07.2010 /05.06.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/ 2019

